

Aus dem
Klinikum Stuttgart
(Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen)
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie,
Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie
(Katharinenhospital)

**Palliative Behandlung älterer und alter Patienten mit
kolorektalem Karzinom außerhalb von
Studienbedingungen – Versorgungswirklichkeit an
einem kommunalen Großkrankenhaus**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Pachlhofer, Amelie

2019

Dekan: Professor Dr. Ingo B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. h. c. W. G. Zoller

2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Götz

Tag der Disputation: 25.04.2019

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis
1 Einleitung	1
2 Material und Methoden	3
2.1 Patienten und Datenerfassung	3
2.2 Statistische Analysen	5
3 Ergebnisse	7
3.1 Kollektivcharakteristik.....	7
3.1.1 Tumorlokalisierung und -differenzierung.....	7
3.1.2 Komorbiditäten	8
3.1.3 Tumormetastasen	12
3.2 Palliative Chemotherapie	13
3.2.1 Therapiepausen	17
3.2.2 Toxizitäten.....	17
3.2.3 Therapie- und Überlebensdauer.....	17
3.3 Univariate Überlebensanalyse.....	19
3.4 Multivariate Überlebensanalyse	26
3.4.1 Multivariate Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs	26
3.4.2 Multivariate Analyse zum Vergleich älterer und alter Patienten	27
4 Diskussion	29
4.1 Überlebensdauer älterer Patienten.....	29
4.2 Renale und kardiale Komorbiditäten bei älteren Patienten	30
4.3 Die palliative Chemotherapie bei älteren Patienten	31
4.4 Der Einfluss von Therapiepausen	32
4.5 Der Einfluss dosislimitierender Therapietoxizität	33
4.6 Prognostisch relevante Faktoren für die Überlebenszeit.....	34
4.7 Prognostisch nicht relevante Faktoren für die Überlebenszeit	35
4.8 Schlussfolgerung.....	36
5 Zusammenfassung	37
6 Literaturverzeichnis.....	38
7 Abbildungsverzeichnis.....	42
8 Tabellenverzeichnis.....	44

9	Erklärungen zum Eigenanteil	45
10	Veröffentlichungen	46
11	Danksagung	47
12	Lebenslauf..... Fehler! Textmarke nicht definiert.	

Abkürzungsverzeichnis

BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
ECOG	Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group
HER-2	Human epidermal growth factor receptor 2
K-ras	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
P	Statistischer p-Wert
RR	Relatives Risiko
Std-Fehler	Standardfehler
UICC	Union internationale contre le cancer
5-FU	5-Fluoruracil

1 Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland mit über 60.000 Neuerkrankungen jährlich die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste Krebserkrankung bei Männern. Außerdem steht das kolorektale Karzinom auf Rang drei der Todesursachen aufgrund eines Krebsleidens bei Frauen und Männern. Das Erkrankungsrisiko für ein kolorektales Karzinom steigt mit dem Alter an.

Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Frauen beträgt 75 Jahre, für Männer 72 Jahre [1]. Durch den demographischen Wandel wird zukünftig von einer weiter steigenden Zahl Erkrankter von 70 Jahren und älter ausgegangen [2-4]. Allerdings sind ältere Patienten sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und mit relevanter Komorbidität in Studien unterrepräsentiert. Durch strenge Patientenselektion mit häufiger Altersbegrenzung ist das mediane Alter der Studienpatienten in der Regel deutlich niedriger. Damit spiegeln die Studienkollektive nur unzulänglich die reale Situation wider. Demzufolge können Studienergebnisse nur bedingt auf das ältere Patientenkollektiv angewendet werden [5-10].

Bei nicht-operablem metastasierendem kolorektalem Karzinom ist die palliative Chemotherapie die Therapie der Wahl, sofern keine individuellen Kontraindikationen bestehen.

Im Vergleich zur best supportive care kann durch die Chemotherapie die Lebenszeit verlängert, Symptome der Tumorerkrankung verringert und das allgemeine Wohlbefinden verbessert werden [11].

Durch neue, zielgerichtete chemotherapeutische Medikamente und die Bestimmung der Molekularpathologie des Primärtumors wurden in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt [12].

Durch das Wissen um die Lokalisation des Primärtumors und dessen Molekularbiologie vor Beginn der Behandlung kann die Chemotherapie zielgerichtet und effektiv gewählt werden [13].

Über viele Jahre war 5-Fluoruracil (5-FU) das einzig wirksame Chemotherapeutikum in der Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms. Der zusätzliche Einsatz von Zytostatika wie Irinotecan und Oxaliplatin, sowie monoklonaler Antikörper wie Cetuximab, Panitumumab und Bevacizumab führte in den letzten Jahren zu einer besseren Ansprechrate sowie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten [14].

Unter Studienbedingungen beträgt das mediane Überleben von Patienten mit kolorektalem Karzinom im metastasierten Stadium zwischen 24 und 36 Monaten [4]. Bei älteren Patienten (über 75 Jahre) und solchen in reduziertem Allgemeinzustand und mit relevanter Komorbidität wird, außerhalb von Studien seitens der behandelnden Ärzte, oftmals ein weniger aggressiver Therapieansatz verfolgt, als bei jüngeren Patienten ≤ 75 Jahre.

Demzufolge ist zu vermuten, dass bei älteren Patientenkollektiven weniger intensive Therapieschemata gewählt werden, die Therapie früher beendet wird und seltener innovative neue, aber auch teure Therapien zum Einsatz kommen. Es ist bekannt, dass die Überlebenszeiten von Patienten, die außerhalb von Studien behandelt werden, im Mittel kürzer sind. Auf der anderen Seite wird die Mehrzahl der Patienten in der Bundesrepublik außerhalb von kontrollierten Studien behandelt.

Ziel der Arbeit ist es, die Versorgungswirklichkeit für Patienten mit kolorektalem Karzinom im metastasierenden Stadium an einem kommunalen Großkrankenhaus zu analysieren. Durch die Datenerhebung und -auswertung sollen Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit der Patienten bei palliativer Chemotherapie identifiziert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten und Datenerfassung

Diese retrospektive Studie befasst sich mit der Analyse der Daten von insgesamt 97 Patienten, welche aufgrund eines kolorektalen Karzinoms im metastasierenden Stadium in den Jahren 2004-2016 palliativ behandelt wurden.

Alle Patienten des Kollektivs erhielten in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Katharinenhospitals Stuttgart eine palliative Chemotherapie. Die Datenerfassung erfolgte anhand der in den Datenbanken des Klinikums erfassten Patientendaten.

Die Hauptstratifizierung erfolgte anhand des Alters bei Diagnose der palliativen Situation. Dazu erfolgte eine Unterteilung des Kollektivs in Patienten mit 75 Jahren und jünger und Patienten über 75 Jahre.

Erfasst wurden neben demographischen Daten bestehende Komorbiditäten sowie die Tumorlokalisation. Die Komorbiditäten wurden unterteilt nach:

- Herz-Kreislauf-Erkrankung bei Hypertonie, Herzinsuffizienz oder koronarer Herzkrankheit
- Lebererkrankung bei Leberzirrhose
- Nierenerkrankung bei einem Kreatininwert > 1,5mg/dl
- pulmonale Erkrankung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- Diabetes

Die Zuordnung der Tumorlokalisation erfolgte nach rechtem und linkem Hemikolon, wobei das rechte Hemikolon bis zur rechten Kolonflexur reichte und das daran anschließende Colon transversum bereits zum linken Hemikolon gezählt wurde und bis zum Rektum reichte.

Zur Tumorlast wurde die Anzahl an Metastasen und die Lokalisation in den jeweiligen Organen dokumentiert. Dabei wurden die Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose der palliativen Situation, als auch die Metastasen, welche sich im weiteren Krankheitsverlauf bildeten, gezählt.

Zusätzlich erfolgte teilweise eine Genotypisierung zur Erfassung des K-ras-Status als Wildtyp oder Mutation.

Zur Dokumentation des zeitlichen Rahmens wurde das Datum der Tumordiagnose, das Datum der Diagnose der palliativen Situation und das Datum der ersten und letzten Chemotherapiegabe erfasst. Daraus wurde die Dauer der palliativen Chemotherapie errechnet.

Zusätzlich wurde die Anzahl eingesetzter Medikamente, der Medikamentenname und die Dosisdichte der Chemotherapie dokumentiert. Zu den verwendeten Chemotherapeutika zählten:

- 5-Fluoruracil (5-FU)
- Oxaliplatin
- Irinotecan
- Bevacizumab
- Cetuximab
- Panitumumab
- Aflibercept
- Sonstige

Im Falle eines sonstigen Chemotherapeutikums wurde der jeweilige Medikamentenname erfasst.

Eine Therapie wurde als dosisreduziert deklariert, wenn mehr als die Hälfte der Therapiezyklen auf 75%, oder weniger der üblichen Dosis reduziert verabreicht wurden.

Zur palliativen Chemotherapie wurde außerdem die Anzahl an Therapielinien für den einzelnen Patienten erfasst. Für die Therapielinien wurde der jeweilige Grund für den Wechsel bzw. die Beendigung der Therapie dokumentiert. Dazu zählten:

- Progression
- schlechte Verträglichkeit
- Patientenwunsch
- gutes Ansprechen (Remission)

Eine geplante Therapieunterbrechung ab einer Dauer von vier Wochen wurde als Therapiepause erfasst. Im Falle von Therapiepausen wurden deren Grund und Dauer erfasst. Gründe dafür waren:

- gutes Ansprechen (Remission)
- Toxizität

- Patientenwunsch
- sonstige Gründe.

Sonstige Gründe für eine Therapiepause wurden im Detail erfasst.

Ebenso wurden auftretende Toxizitäten festgehalten, welche zu einer Unterbrechung oder Umstellung der Chemotherapie führten. Zusätzlich wurden diese Toxizitäten in hämatologische und nicht-hämatologische Toxizitäten unterteilt. Im Falle einer nicht-hämatologischen Toxizität erfolgte eine weitere Unterteilung in:

- Hauttoxizität
- Polyneuropathie
- Diarrhoe
- Stomatitis
- Allergie
- sonstige Toxizitäten

Auch für sonstige Toxizitäten erfolgte eine genaue Erfassung.

Die Überlebensdauer der Patienten umfasste den Zeitraum von der Diagnose der palliativen Situation bis zum Todesdatum. Bei Patienten, welche zum Ende der Datenerfassung (31.12.2017) noch lebten, wurde das letzte Überlebensdatum als Endpunkt gewählt. Für Patienten, die außerhalb des Klinikums verstarben, wurde das Todesdatum beim baden-württembergischen Krebsregister oder beim behandelnden Hausarzt erfragt. Patienten, deren Todesdatum weder durch das baden-württembergische Krebsregister, noch durch Arztbriefe an den Hausarzt in Erfahrung zu bringen war (lost to follow-up), wurde das letzte dokumentierte Untersuchungsdatum als Endpunkt zugeteilt.

2.2 Statistische Analysen

Die statische Analyse und Auswertung der erhobenen Patientendaten erfolgte mit der Statistiksoftware JMP, Version 13, der Firma SAS.

Metrische Daten wurden bei Normalverteilung als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei links- oder rechtsschiefer Verteilung wurden Minimum, Maximum, Median und Spannweite aufgeführt.

Zur Darstellung stetiger Variablen dienten Histogramme. Für nominale Werte wurde die Häufigkeit und der prozentuale Anteil angegeben.

Die deskriptive Analyse nominaler Werte erfolgte in Kreuztabellen und anhand von Mosaikdiagrammen.

Dem Vergleich zweier metrischer Variablen diente die Regressionsanalyse.

Zur Analyse der Therapiedauer und der Überlebenszeit wurde das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet.

Zum Vergleich einer metrischen mit einer nominalen Variablen diente der Student-t-Test. Unterschiedliche Patientengruppen wurden mithilfe des Log-Rang-Tests verglichen.

Die Cox-Regressionsanalyse wurde zur Analyse unabhängiger Prädiktoren für eine längere Überlebenszeit verwendet. Bei allen Vergleichen wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Kollektivcharakteristik

Das Studienkollektiv umfasste insgesamt 97 Patienten, die aufgrund eines metastasierenden kolorektalen Karzinoms im Zeitraum von 2004 bis 2016 eine palliative Chemotherapie erhielten.

Von diesen Patienten waren 66 Patienten männlich und 31 Patientinnen weiblich. Der Altersdurchschnitt betrug insgesamt $64,73 \pm 12,60$ Jahre. 79 Patienten des Kollektivs waren 75 Jahre und jünger, 18 Patienten waren über 75 Jahre alt. Zur Altersverteilung siehe Abbildung 1.

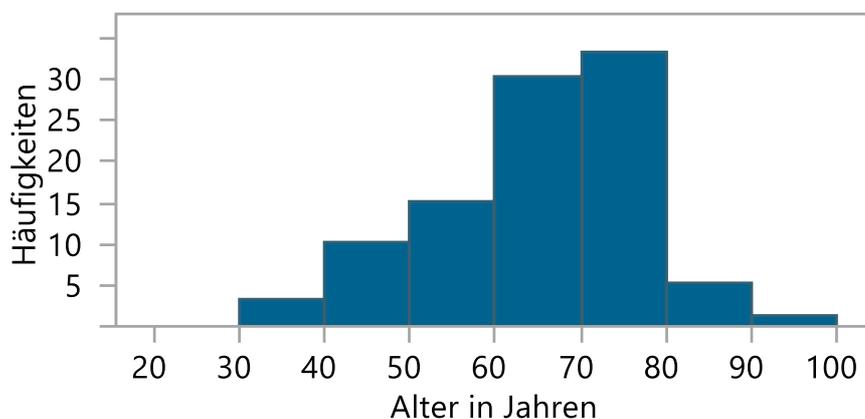


Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs

3.1.1 Tumorlokalisierung und -differenzierung

In mehr als 70% der Fälle (69 Patienten) war der Tumor im Bereich des linken Hemikolons lokalisiert. 28 Patienten (29%) litten unter einem Tumor des rechten Hemikolons. Zwei Patienten hatten ein Doppelkarzinom mit betroffenen Teilen des linken und rechten Hemikolons. Für die Analyse der Seitenlokalisierung wurden diese der rechts-kolischen Gruppe zugeordnet.

Die Bestimmung des K-ras Proteins erfolgte nur für einen Teil des Kollektivs. Bei 25 Patienten lag eine Mutation in dem für K-ras kodierenden Gen vor. Bei 38 Patienten wurde ein Wildtyp bestimmt.

Im Vergleich der Patienten ≤ 75 Jahre und der Patienten >75 Jahre bestand kein signifikanter Unterschied in der Lokalisation und Differenzierung des kolorektalen Karzinoms (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Tumorlokalisierung und -differenzierung

	Gesamtkollektiv N in %	Patienten ≤ 75 Jahre N in %	Patienten >75 Jahre N in %
Tumorlokalisierung im rechten Hemikolon	28 (28,87)	22 (27,85)	6 (33,33)
K-ras Mutation	25 (25,77)	21 (26,58)	4 (22,22)

3.1.2 Komorbiditäten

56 Patienten des Gesamtkollektivs litten unter Komorbiditäten.

Die Herz-Kreislauf-Erkrankung war, mit fast 50% an betroffenen Patienten, die häufigste Komorbidität.

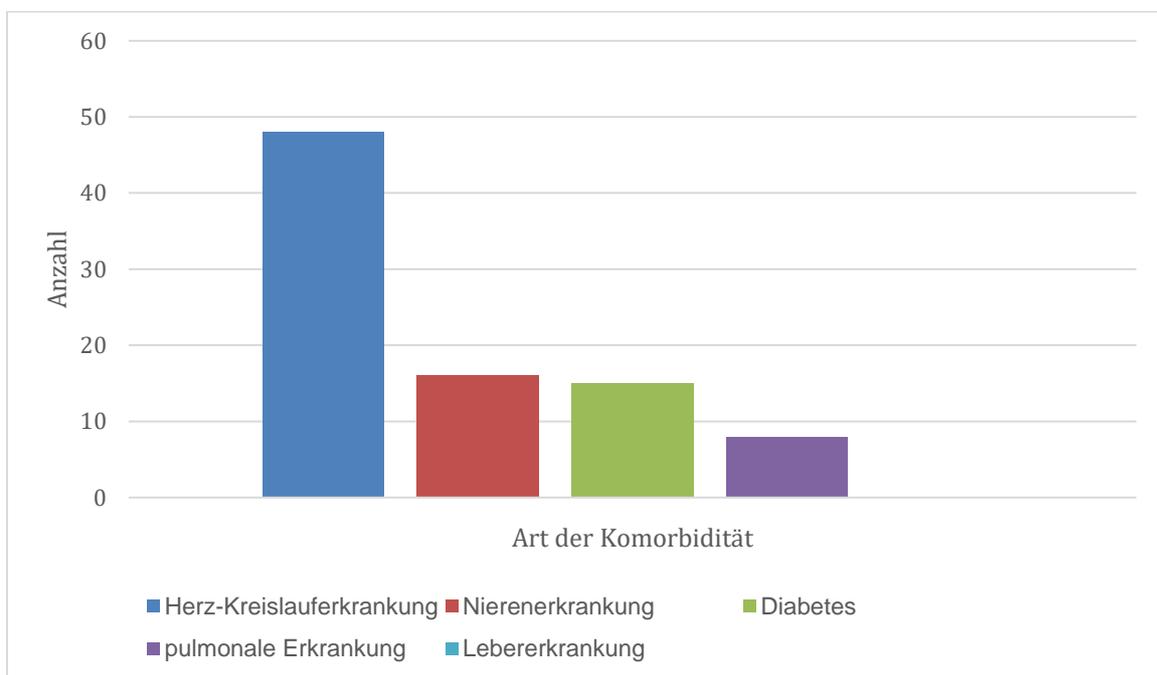


Abbildung 2: Komorbiditäten. Verteilung im Gesamtkollektiv

Die weitere Verteilung der Komorbiditäten wird in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 2: Komorbiditäten

	Gesamtkollektiv N in %	Patienten ≤ 75 Jahre N in %	Patienten >75 Jahre N in %
Komorbiditäten	56 (57,73)	42 (53,16)	14 (77,78)
Herz-Kreislaufkrankung	48 (49,48)	35 (44,30)	13 (72,22)
Lebererkrankung	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nierenerkrankung	16 (16,49)	10 (12,66)	6 (33,33)
Pulmonale Erkrankung	8 (8,25)	5 (6,33)	3 (16,67)
Diabetes	15 (15,46)	14 (17,72)	1 (5,56)

Die Gegenüberstellung zeigt: Ältere Patienten litten häufiger unter Komorbiditäten (Häufigkeit 77%), als jüngere Patienten (Häufigkeit 53%). Das folgende Mosaikdiagramm veranschaulicht dies.

Das Ergebnis ist entsprechend dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson allerdings nur annähernd signifikant ($p=0,056$).

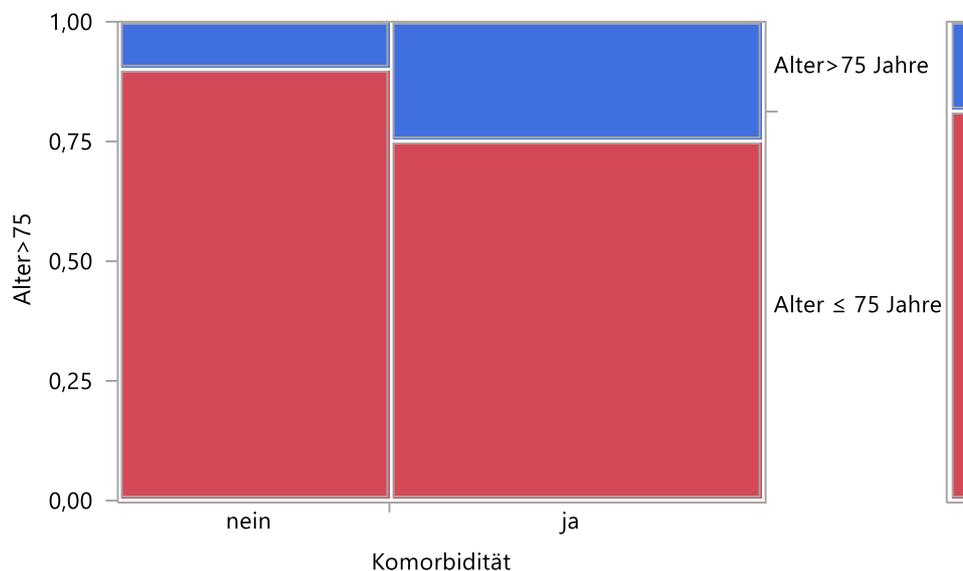


Abbildung 3: Kontingenzanalyse der möglichen Abhängigkeit von Komorbiditäten vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm

Tabelle 3: Tabelle zur Kontingenzanalyse der möglichen Abhängigkeit von Komorbiditäten vom Patientenalter

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	Alter ≤ 75 Jahre	Alter >75 Jahre	Summe
nein	37 38,14 46,84 90,24	4 4,12 22,22 9,76	41 42,27
ja	42 43,30 53,16 75,00	14 14,43 77,78 25,00	56 57,73
Summe	79 81,44	18 18,56	97

Die nähere Untersuchung der einzelnen Komorbiditäten zeigte, dass Patienten über 75 Jahre signifikant häufiger unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen ($p=0,03$) litten, als Patienten ≤ 75 Jahre.

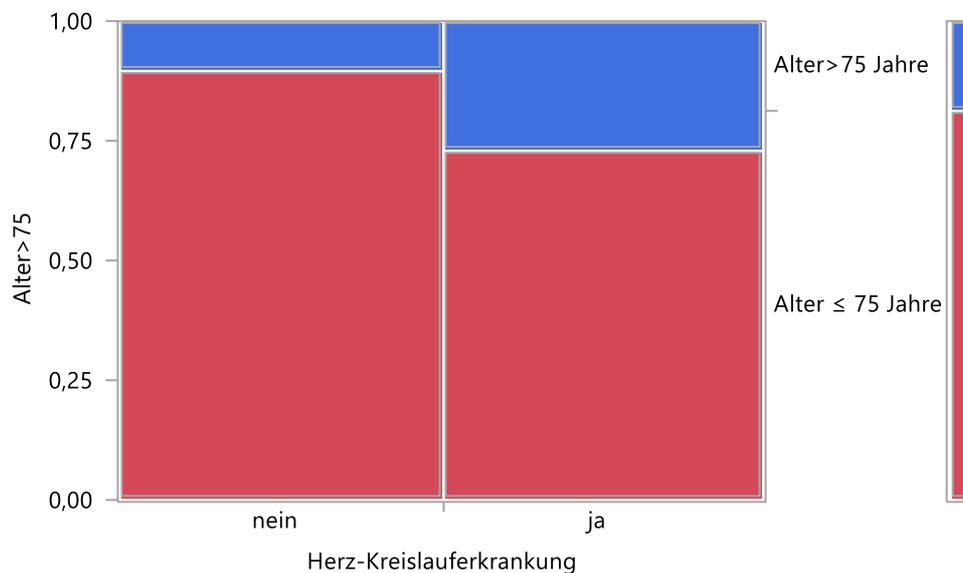


Abbildung 4: Kontingenzanalyse zur möglichen Abhängigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm

Tabelle 4: Tabelle zur Kontingenzanalyse zur möglichen Abhängigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vom Patientenalter

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	Alter ≤ 75 Jahre	Alter >75 Jahre	Summe
nein	44 45,36 55,70 89,80	5 5,15 27,78 10,20	49 50,52
ja	35 36,08 44,30 72,92	13 13,40 72,22 27,08	48 49,48
Summe	79 81,44	18 18,56	97

Auch Nierenerkrankungen betrafen signifikant häufiger ($p=0,03$) Patienten über 75 Jahre, als die weniger alten Patienten.

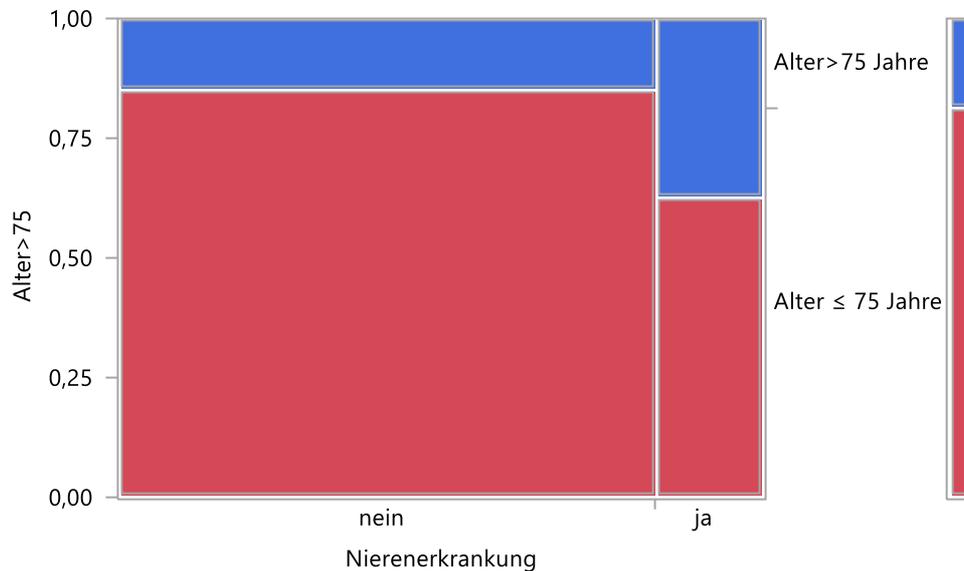


Abbildung 5: Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit von Nierenerkrankungen vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm

Tabelle 5: Tabelle zur Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit von Nierenerkrankungen vom Patientenalter

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	Alter ≤ 75 Jahre	Alter >75 Jahre	Summe
nein	69 71,13 87,34 85,19	12 12,37 66,67 14,81	81 83,51
ja	10 10,31 12,66 62,50	6 6,19 33,33 37,50	16 16,49
Summe	79 81,44	18 18,56	97

Für die erfassten Komorbiditäten Diabetes, pulmonale Erkrankungen und Lebererkrankungen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Alterskohorten.

3.1.3 Tumormetastasen

Das Alter hatte im vorliegenden Kollektiv keinen Einfluss auf die Häufigkeit oder die Verteilung von Tumormetastasen (siehe Tabelle 6).

Im Median hatten die Patienten Metastasen an zwei unterschiedlichen Lokalisationen (Abbildung 6).

Hauptmetastasenlokalisierung war die Leber (74 Patienten), gefolgt von Lunge (54) und Lymphknoten (39). Zu sonstigen Metastasen wurden sechs Hirnmetastasen, fünf Darmmetastasen, drei Hautmetastasen, drei Nebennierenmetastasen, zwei Nierenmetastasen, eine präsakrale Metastase, eine Pleurametastase sowie eine Milzmetastase gezählt.

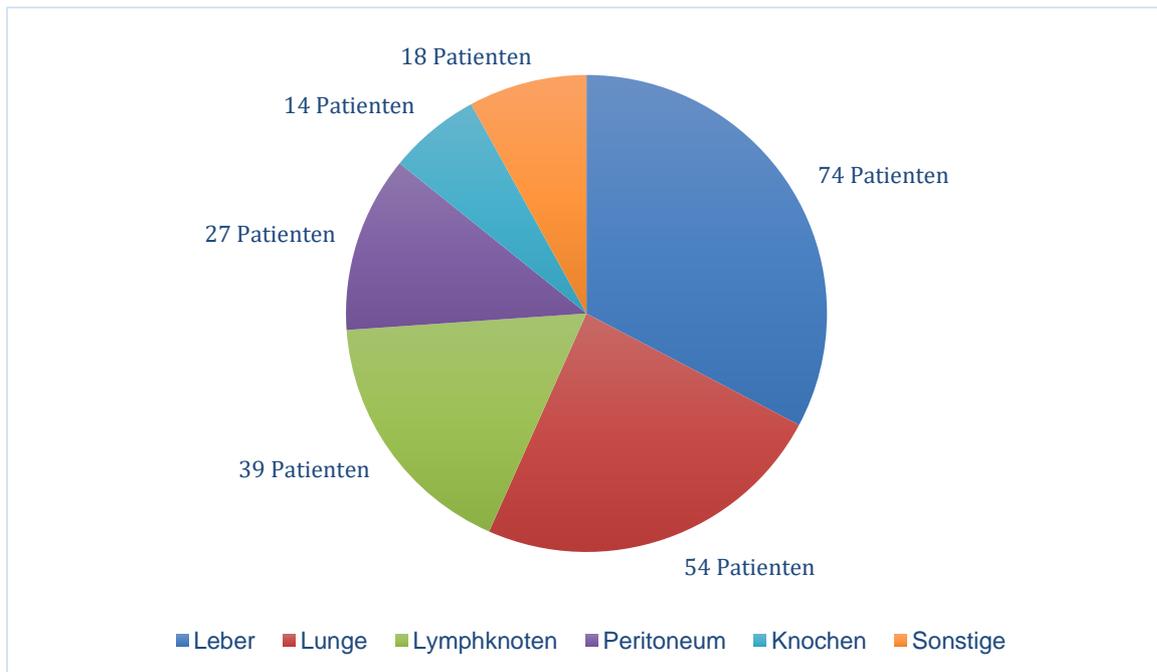


Abbildung 6: Metastasenlokalisation

Tabelle 6: Metastasenlokalisation

	Gesamtkollektiv N in %	Patienten ≤ 75 Jahre N in %	Patienten >75 Jahre N in %
Lebermetastasen	74 (76,29)	62 (78,48)	12 (66,67)
Lungenmetastasen	54 (55,67)	44 (55,70)	10 (55,56)
Lymphknotenmetastasen	39 (40,21)	35 (44,30)	4 (22,22)
Knochenmetastasen	14 (14,43)	11 (13,92)	3 (16,67)
Peritonealkarzinose	27 (27,84)	22 (27,85)	5 (27,78)
Sonstige Metastasen	18 (18,56)	16 (20,25)	2 (11,11)

3.2 Palliative Chemotherapie

Im Median erhielten die Patienten vier verschiedene Chemotherapeutika, verteilt auf drei Therapielinien. Maximal sieben verschiedene Chemotherapeutika wurden verabreicht und neun Therapielinien durchgeführt.

Das Alter hatte weder Einfluss auf die Anzahl eingesetzter Medikamente, noch auf die Anzahl an Therapielinien.

Tabelle 7: Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika und Therapielinien im Gesamtkollektiv

	Minimum	Median	Maximum	Spannweite
Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika im Gesamtkollektiv	1	4	7	6
Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika bei Patienten ≤ 75 Jahre	1	4	7	6
Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika bei Patienten >75 Jahre	1	4	6	5
Anzahl an Therapielinien im Gesamtkollektiv	1	3	9	8
Anzahl an Therapielinien bei Patienten ≤ 75 Jahre	1	3	7	6
Anzahl an Therapielinien bei Patienten >75 Jahre	1	3	9	8

Die folgende Tabelle zeigt den Einsatz der verschiedenen Chemotherapeutika für das Gesamtkollektiv und für die beiden Alterskollektive.

Tabelle 8: eingesetzte Chemotherapeutika

	Gesamtkollektiv N in %	Patienten ≤ 75 Jahre N in %	Patienten >75 Jahre N in %
5-FU	92 (94,85)	75 (94,94)	17 (94,44)
Oxaliplatin	78 (80,41)	67 (84,81)	11 (61,11)
Irinotecan	72 (74,23)	60 (75,95)	12 (66,67)
Bevacizumab	70(72,16)	57 (72,15)	13 (72,22)
Cetuximab	25 (25,77)	23 (29,11)	2 (11,11)
Panitumumab	8 (8,25)	1 (1,27)	0 (0)
Aflibercept	1 (1,03)	6 (7,59)	2 (11,11)
sonstige Chemotherapeutika	17 (17,53)	13 (16,46)	4(22,22)

In der Kategorie sonstige Medikamente wurde für das Gesamtkollektiv 15 Mal Mitomycin C, fünfmal Gemcitabin, einmal Erlotinib und einmal Regorafenib verabreicht.

Dabei fällt auf, dass Patienten über 75 Jahre seltener Oxaliplatin als Chemotherapeutikum erhielten. Dieser Unterschied ergab sich in der Kontingenzanalyse als signifikant mit einem p-Wert von 0,02 (siehe Abbildung 7).

Auch für die Gabe von Cetuximab ist eine Tendenz zur selteneren Verwendung bei älteren Patienten zu erkennen. Dieser Unterschied erreicht allerdings kein statistisches Signifikanzniveau ($p=0,115$).

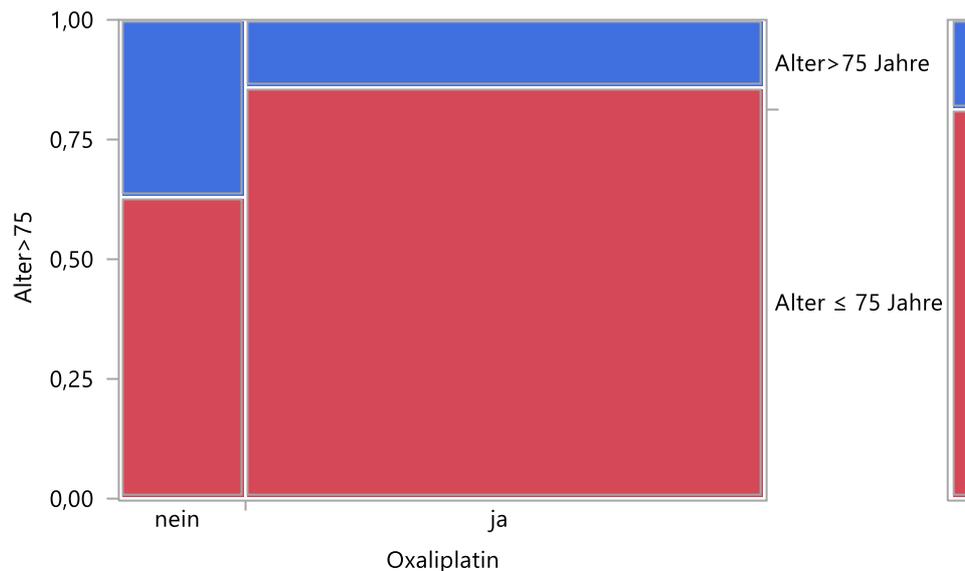


Abbildung 7: Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit des Einsatzes von Oxaliplatin vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm

Tabelle 9: Tabelle zur Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit des Einsatzes von Oxaliplatin vom Patientenalter

Häufigkeiten Gesamt % Spalte % Zeile %	Alter ≤ 75 Jahre	Alter > 75 Jahre	Summe
nein	12 12,37 15,19 63,16	7 7,22 38,89 36,84	19 19,59
ja	67 69,07 84,81 85,90	11 11,34 61,11 14,10	78 80,41
Summe	79 81,44	18 18,56	97

Bei mehr als 90% des Gesamtkollektivs erfolgte die Chemotherapie volldosiert. Nur neun Patienten erhielten eine dosisreduzierte Therapie.

Dabei ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entscheidung für eine dosisreduzierte Chemotherapie erkennen.

Die einzelnen Gründe für die Beendigung bzw. den Wechsel einer Therapielinie sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 10: Grund für die Beendigung der Therapielinie

Grund für die Beendigung der Therapielinie im Gesamtkollektiv	Häufigkeit	Prozent
Progress	196	57,83
gutes Ansprechen (Remission)	63	18,58
schlechte Verträglichkeit	52	15,34
Patientenwunsch	28	8,26

Durch die Alterstrennung des Gesamtkollektivs ergab sich die in Abbildung 8 dargestellte Verteilung auf die einzelnen Gründe für den Wechsel bzw. die Beendigung einer Therapielinie.

Für beide Kollektive war ein Progress der Tumorerkrankung ein signifikant häufig auftretender Beendigungsgrund für eine Therapielinie (p-Wert jeweils <0,001). Die Beendigung aufgrund guten Ansprechens der Chemotherapie erfolgte bei den Patienten älter als 75 Jahre signifikant selten ($p < 0,001$).

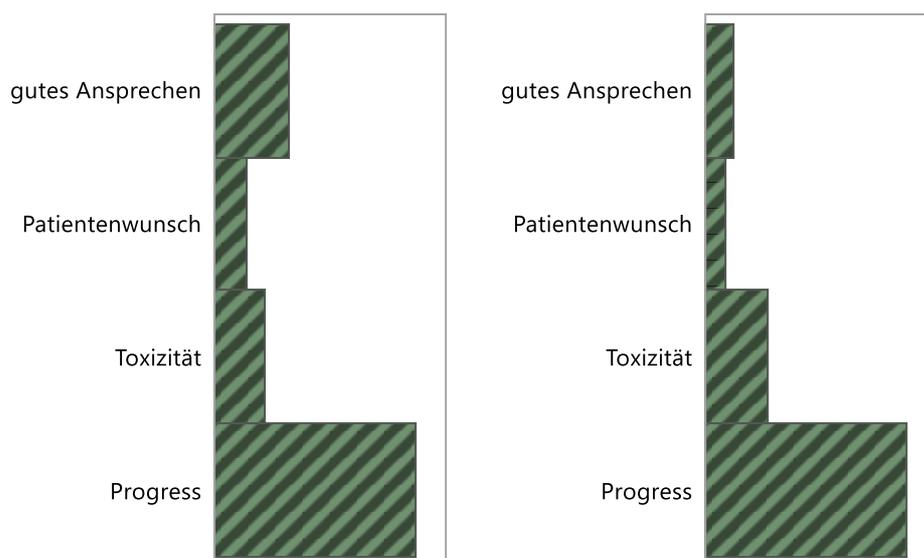


Abbildung 8: Chi²-Anpassungstest zur Verteilung der Beendigungsgründe für Therapielinien. Links: Patienten ≤ 75 Jahre. Rechts Patienten > 75 Jahre

3.2.1 Therapiepausen

In der Anzahl und der Dauer der Therapiepausen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Alterskollektiven. Auch die Gründe für eine Therapiepause waren nicht signifikant verschieden.

34 Patienten des Gesamtkollektivs (35,42%) hatten im Verlauf der palliativen Chemotherapie eine oder mehrere Therapiepausen. Davon hatten 18 Patienten eine, elf Patienten zwei, drei Patienten drei und zwei Patienten vier Therapiepausen. Meist erfolgte eine Therapiepause aufgrund von Remission der Tumorerkrankung (57,14%). Die einzelnen Gründe für die Therapiepausen sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Tabelle 11: Grund für eine Therapiepause

Grund für eine Therapiepause	Anzahl	Prozent
Remission	24	57,14
Patientenwunsch	11	26,19
Toxizität	4	9,52
Sonstige Gründe	3	7,14

Eine Therapiepause dauerte im Median 92 Tage. Die Spannweite lag bei 635 Tagen.

3.2.2 Toxizitäten

Als Folge der Chemotherapie litten 19 von 97 Patienten (19,59%) unter hämatologischen Toxizitäten.

45 von 97 Patienten litten unter nicht-hämatologischen Toxizitäten wie Polyneuropathie (15 Patienten), Hauttoxizität (zehn Patienten), Diarrhoe (sechs Patienten), Allergie (drei Patienten), Stomatitis (ein Patient) oder sonstigen nicht-hämatologischen Toxizitäten (zwölf Patienten).

Toxizitäten traten in ihrer Art und Häufigkeit in beiden Altersgruppen vergleichbar auf.

3.2.3 Therapie- und Überlebensdauer

Die Dauer der palliativen Chemotherapie für das Gesamtkollektiv lag im Median bei 467 Tagen.

Die längste Therapiedauer betrug 2641 Tage und damit mehr als sieben Jahre.

Die kürzeste Therapie endete bereits nach sechs Tagen.

Die folgende Kaplan- Meier-Kurve in Abbildung 9 zeigt die Therapiedauer für das Gesamtkollektiv.

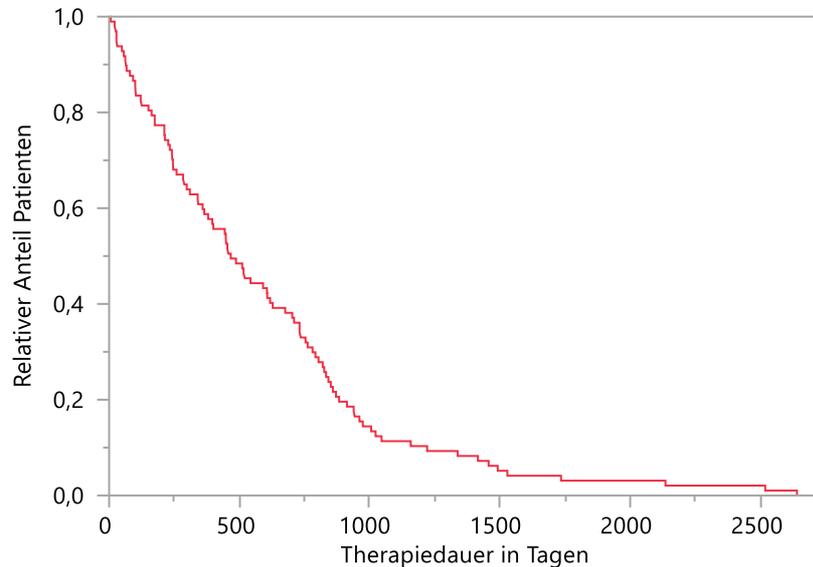


Abbildung 9: Kaplan-Meier- Kurve zur Therapiedauer in Tagen für das Gesamtkollektiv

Zum Endpunkt der Datenerfassung (31.12.2017) waren 91 von 97 Patienten verstorben. Drei Patienten waren am Leben. Zu drei Patienten standen keine Daten zur weiteren Beobachtung zur Verfügung (lost to follow-up).

Die Überlebenszeit nach Diagnose der palliativen Situation sowie die Dauer der palliativen Chemotherapie waren für beide Altersgruppen im Median annähernd gleich (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Mediane Therapie- und Überlebensdauer

	Dauer in Tagen für das Gesamtkollektiv	Dauer in Tagen für Patienten \leq 75 Jahre	Dauer in Tagen für Patienten $>$75 Jahre
Mediane Therapiedauer	467	467	471,5
Mediane Überlebensdauer	704	704	703,5

Die mediane Überlebensdauer aller Patienten nach Diagnose der palliativen Situation lag bei 704 Tagen. Die Spannweite betrug 2670 Tage (ca. sieben Jahre).

Folgende Abbildung veranschaulicht die Überlebensdauer des Gesamtkollektivs in einer Kaplan-Meier-Kurve.

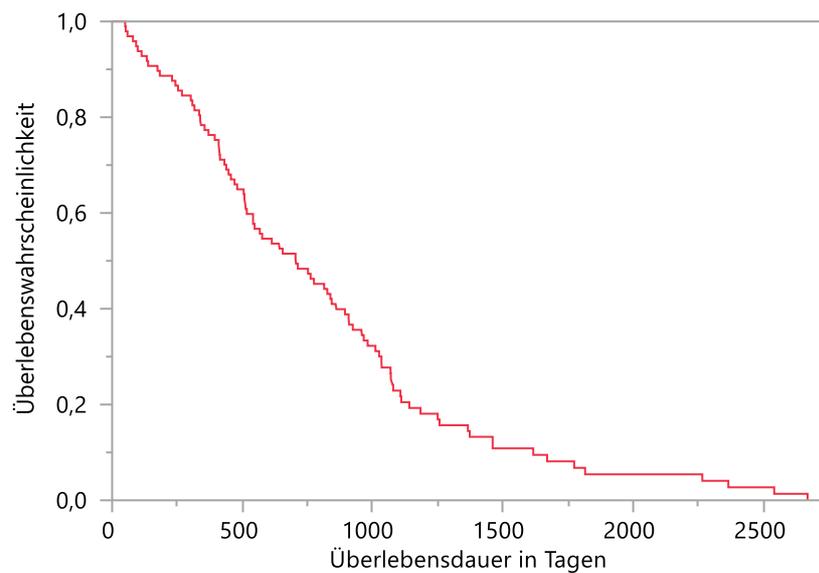


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer des Gesamtkollektivs in Tagen

3.3 Univariate Überlebensanalyse

Mithilfe der univariaten Analyse sollten Unterschiede innerhalb des Patientenkollektivs näher untersucht und auf statistische Signifikanz überprüft werden.

Die anschließende Kaplan-Meier Kurve veranschaulicht, dass im Log-Rang-Test das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit hatte.

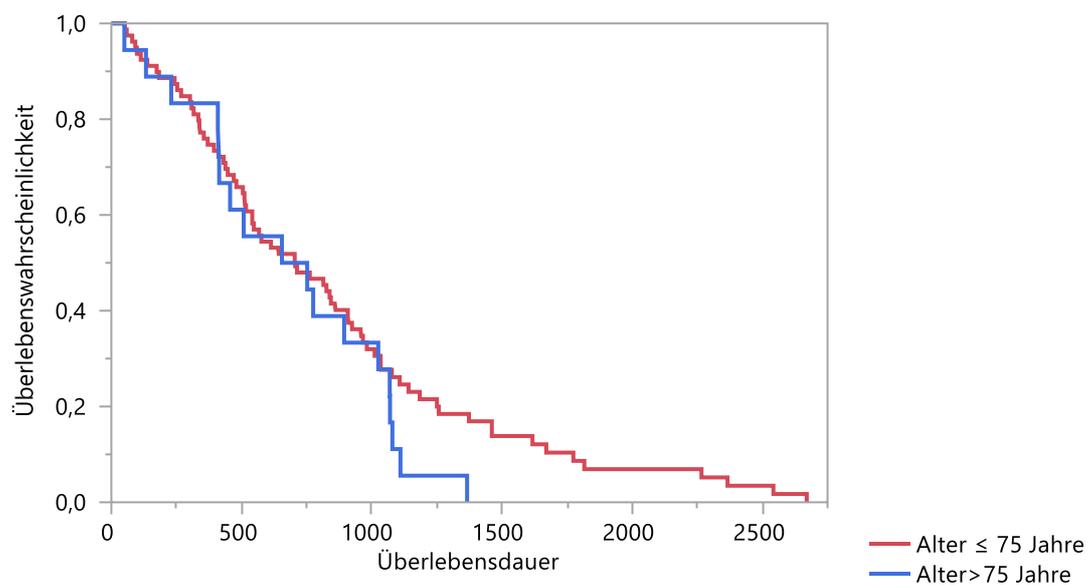


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen, abhängig vom Alter der Patienten

Die Tumorlokalisation hatte signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit aller Patienten und auf beide Alterskollektive.

Für das Gesamtkollektiv ergab sich: Patienten mit Tumor im rechten Hemikolon verstarben signifikant früher als Patienten mit Tumor im linken Hemikolon ($p=0,0002$). Patienten mit Tumor im rechten Hemikolon hatten eine mediane Überlebenszeit von 410 Tagen. Bei betroffenem linken Hemikolon lag die mediane Überlebenszeit bei 826 Tagen und war damit mehr als doppelt so lang.

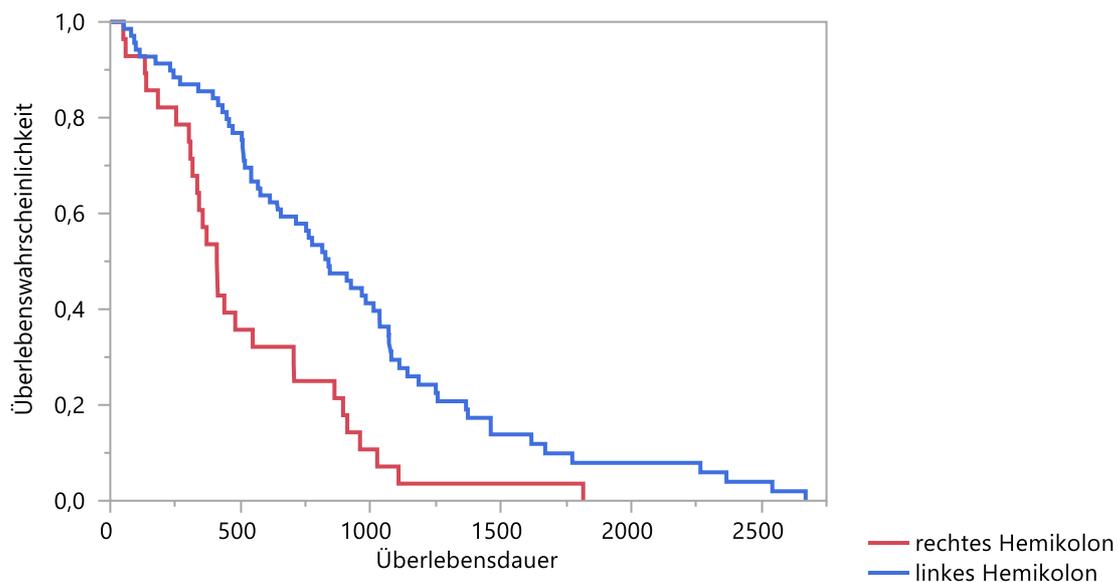


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen, abhängig von der Tumorlokalisation

Auch die Unterteilung des Patientenkollektivs in zwei Alterskohorten ergab: Patienten ≤ 75 Jahre ($p=0,001$) als auch Patienten über 75 Jahre ($p=0,045$) mit Tumor im rechten Hemikolon, lebten signifikant kürzer (390,5 versus 843 Tage und 411 versus 763,5 Tage).

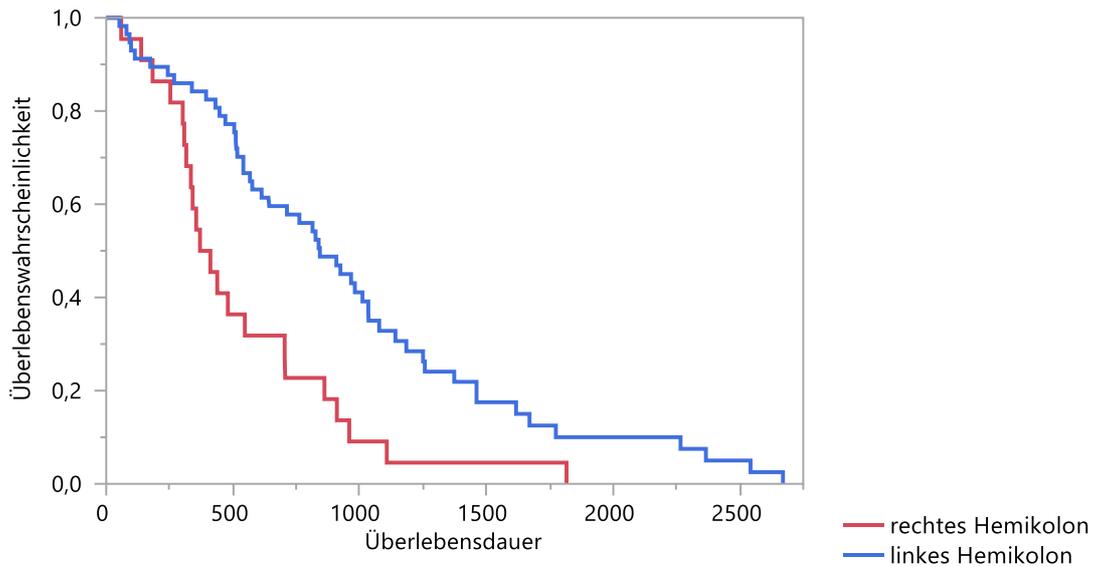


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen für die Patienten ≤ 75 Jahre, abhängig von der Tumorlokalisation

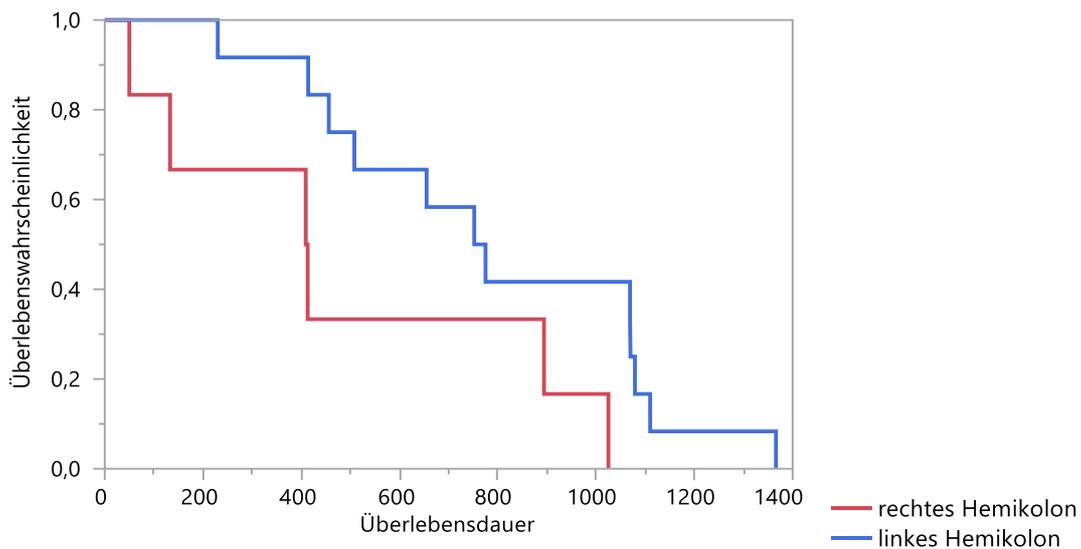


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen für die Patienten >75 Jahre, abhängig von der Tumorlokalisation

Die Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika hatte ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer:

Patienten mit mehr als vier verschiedenen eingesetzten Medikamenten überlebten signifikant länger (981 Tage) als Patienten mit vier oder weniger verabreichten Chemotherapeutika (541 Tage, $p=0,01$). Der Grenzwert Vier wurde für die Berechnung gewählt, da dies der Median an eingesetzten Medikamenten ist. Abbildung 15 veranschaulicht dies.

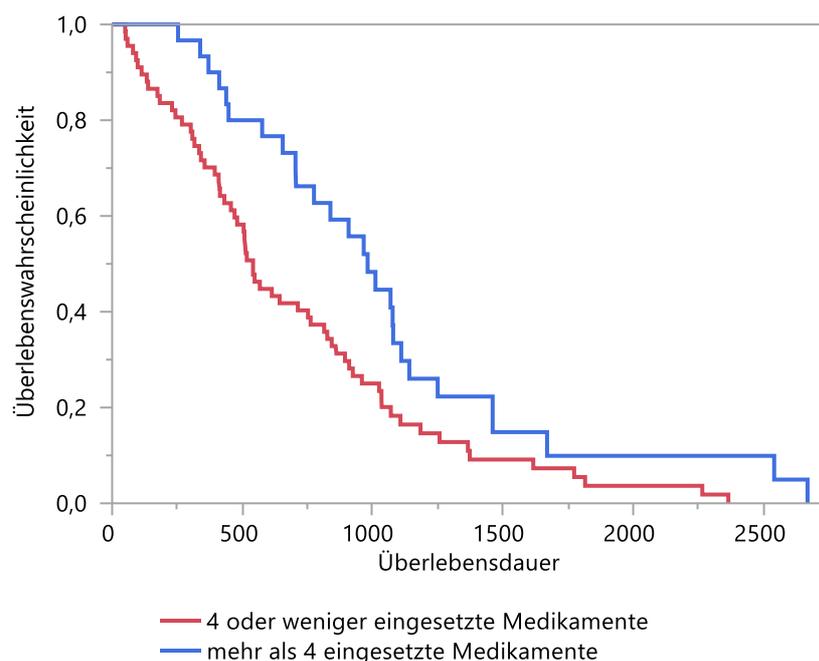


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer des Gesamtkollektivs in Tagen, abhängig von der Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika

Wie im Gesamtkollektiv hatte die Anzahl eingesetzter Medikamente > 4 für die jüngeren Patienten (≤ 75 Jahre) einen signifikanten positiven Einfluss ($p=0,027$) auf das Überleben.

Für die älteren Patienten über 75 Jahre zeigte sich eine positive Tendenz, es wurde allerdings keine statistische Signifikanz erreicht ($p=0,217$).

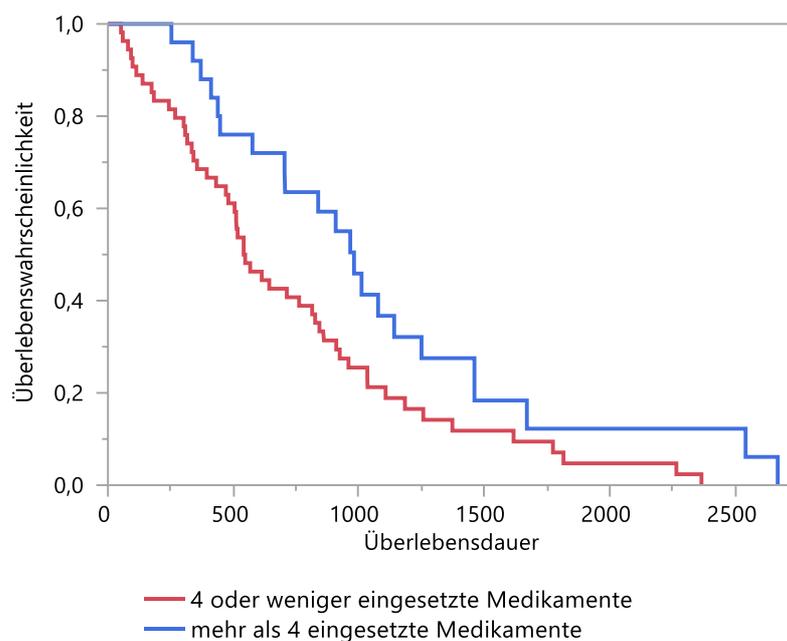


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen für die Patienten ≤ 75 Jahre, abhängig von der Anzahl eingesetzter Medikamente

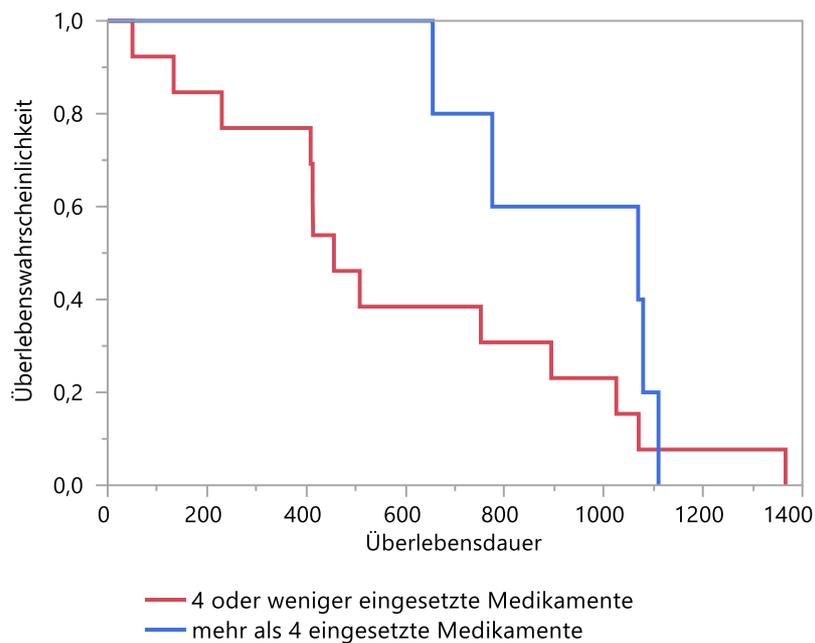


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer der Patienten >75 Jahre, abhängig von der Anzahl eingesetzter Medikamente

Bei der Anzahl an Therapielinien wurde der Median Drei als Grenzwert festgelegt. Durch die Grenzziehung zeigte sich, dass Patienten mit mehr als drei Therapielinien eine signifikant längere Überlebenszeit ($p < 0,001$) hatten, als Patienten mit drei oder weniger Therapielinien (1070 versus 470 Tage).

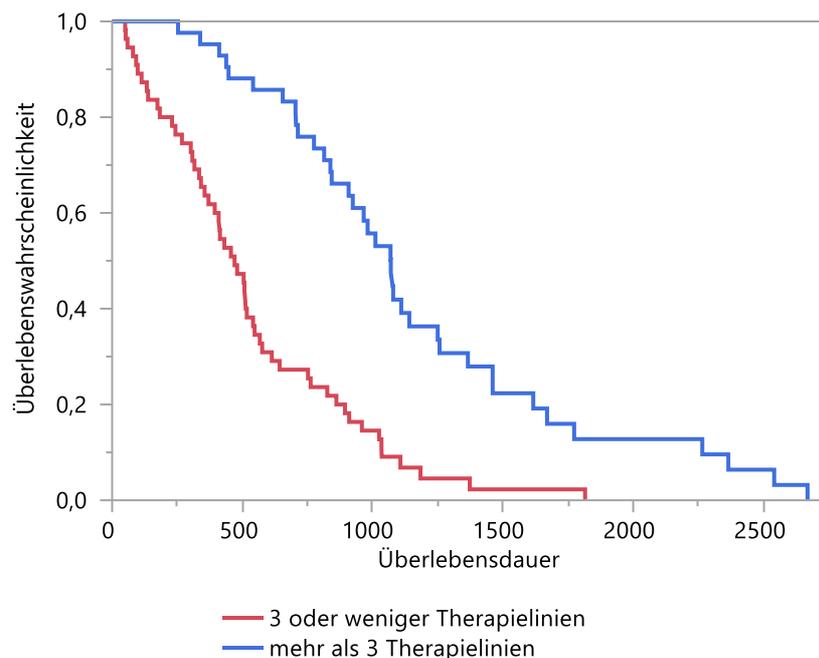


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer des Gesamtkollektivs in Tagen, abhängig von der Anzahl an Therapielinien

Ebenso ergab sich für beide Altersgruppen, dass sowohl die älteren ($p=0,001$), als auch die jüngeren Patienten ($p<0,001$) mit mehr als drei Therapielinien, signifikant länger überlebten.

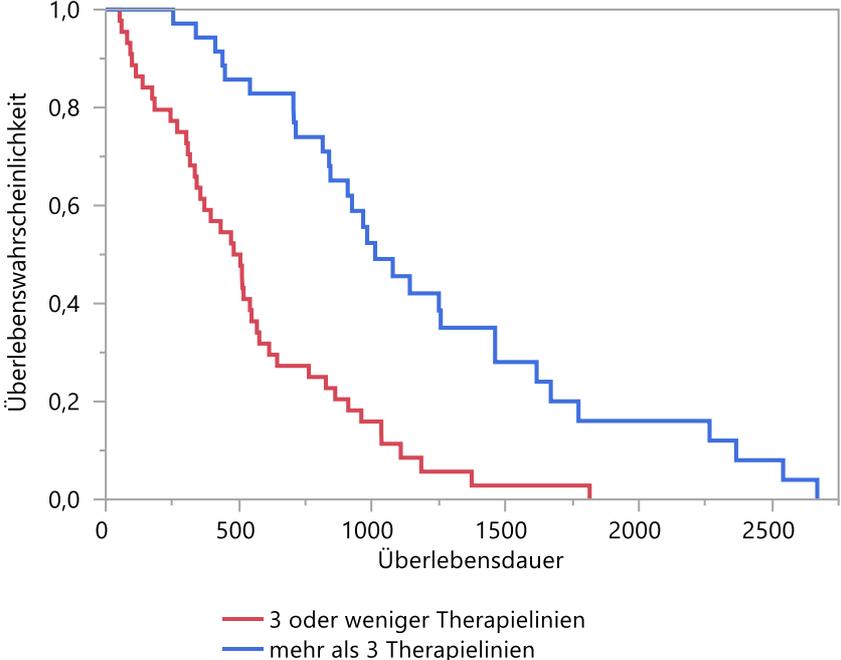


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer der Patienten ≤ 75 Jahre, abhängig von der Anzahl an Therapielinien

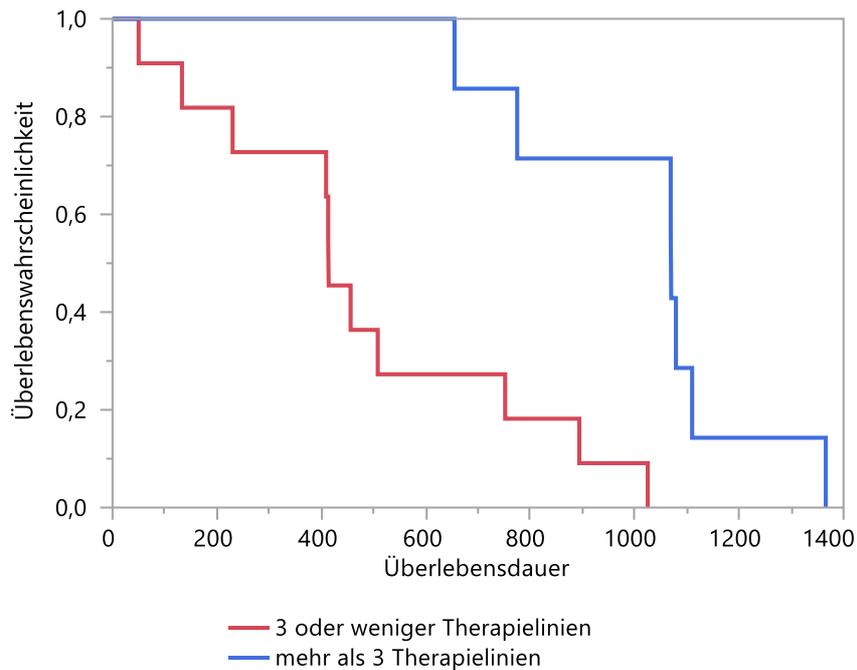


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer der Patienten >75 Jahre, abhängig von der Anzahl an Therapielinien

Untersucht wurde des Weiteren, inwiefern die Dosisdichte der Chemotherapie einen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten hatte. Dabei ergab sich, dass Patienten des Gesamtkollektivs mit dosisreduzierter Therapie signifikant länger lebten, als Patienten mit vollen Dosierungen (1366 versus 595,5 Tage, $p=0,04$).

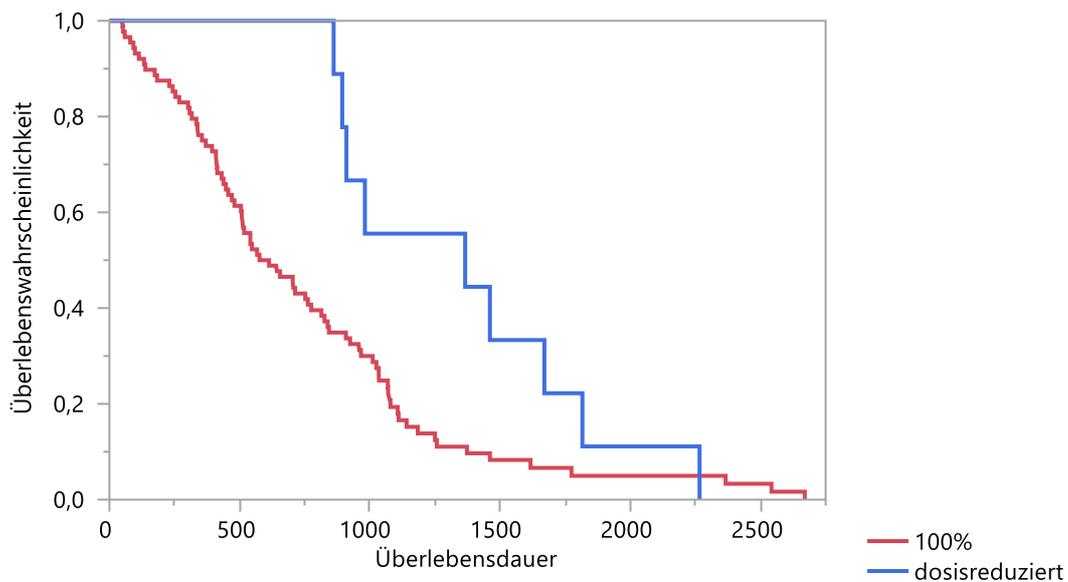


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen, abhängig von der Dosisdichte

Anders als im Gesamtkollektiv, stand weder für das jüngere, noch für das ältere Kollektiv eine Dosisreduktion signifikant in Verbindung mit einem längeren Überleben.

Weitere Analysen ergaben, dass weder eine Mutation im für K-ras kodierenden Gen, noch das Vorliegen von Komorbiditäten, einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer hatten.

Auch die Anzahl oder Lokalisation von Tumormetastasen beeinflusste die Überlebenszeit der Patienten nicht signifikant.

3.4 Multivariate Überlebensanalyse

Mithilfe der multivariaten Analyse sollte untersucht werden, ob unabhängige Prädiktoren für ein längeres Überleben der Patienten bestehen.

3.4.1 Multivariate Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs

In die Berechnungen der multivariaten Überlebensanalyse für das Gesamtkollektiv wurde die Anzahl eingesetzter Medikamente, die Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, die Anzahl an Therapielinien, das Alter, die Tumorlokalisation, die K-ras-Genotypisierung, Komorbiditäten und die Dosisdichte eingelesen.

Daraus ergaben sich die Anzahl an Therapielinien sowie die Tumorlokalisation als einzige unabhängige Prädiktoren ($p= 0,00001$ und $p= 0,003$) für die Überlebenszeit. Dies bedeutet, mehr als drei Therapielinien und eine Tumorlokalisation im linken Hemikolon sind unabhängige Prädiktoren für ein längeres Überleben der Patienten mit palliativer Chemotherapie bei metastasierendem kolorektalen Karzinom (siehe farbige p-Werte in Tabelle 13).

Tabelle 13: Multivariate Überlebensanalyse für das Gesamtkollektiv

Term	RR (relatives Risiko)	Std.- Fehler	Untere 95%	Obere 95%	P-Wert
Anzahl eingesetzter Medikamente	-0,093	0,178	-0,443	0,256	0,601
Anzahl betroffener Organe	-0,060	0,155	-0,364	0,244	0,700
Anzahl an Therapielinien	1,021	0,226	0,578	1,465	0,00001
Alter>75	-0,228	0,210	-0,639	0,184	0,279
Tumorlokalisation	0,651	0,218	0,224	1,078	0,003
K-ras	-0,148	0,164	-0,469	0,173	0,366
Komorbidität	-0,337	0,186	-0,701	0,027	0,069

Dosisdichte	0,032	0,324	-0,603	0,666	0,922
-------------	-------	-------	--------	-------	-------

Tabelle 14: P-Werte für die multivariate Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs

Quelle	Log- Wertigkeit	P-Wert
Anzahl der Therapielinien	5,188	0,00001
Tumorlokalisation	2,555	0,00279
Komorbidität	1,159	0,06927
Alter>75	0,555	0,27852
K-ras	0,437	0,36578
Anzahl eingesetzter Medikamente	0,221	0,60071
Anzahl betroffener Organe	0,155	0,70003
Dosisdichte	0,035	0,92218

3.4.2 Multivariate Analyse zum Vergleich älterer und alter Patienten

Die multivariate Analyse für die Patienten ≤ 75 Jahre ist mit dem Ergebnis für das Gesamtkollektiv zu vergleichen. Auch hier ergaben sich dieselben unabhängigen Prädiktoren für ein längeres Überleben:

Die Tumorlokalisation im linken Hemikolon und eine Chemotherapie mit mehr als drei Therapielinien ($p=0,007$ und $p<0,001$).

Tabelle 15: Multivariate Überlebensanalyse für das Patientenkollektiv ≤ 75 Jahre

Term	RR (relatives Risiko)	Std.- Fehler	Untere 95%	Obere 95%	P-Wert
Anzahl eingesetzter Medikamente	-0,0531003	0,1931627	-0,424946	0,3389335	0,784
Anzahl betroffener Organe	-0,0203805	0,1618748	-0,342488	0,2959241	0,900
Anzahl der Therapielinien	0,95535288	0,2380188	0,494139	1,4335277	<,0001
Dosisdichte	-0,0212072	0,329285	-0,607422	0,7281469	0,949
Komorbidität	-0,3490331	0,1958285	-0,73831	0,0341595	0,074
Tumorlokalisation	0,66815434	0,2366743	0,1903442	1,1278656	0,007
K-ras	-0,1137499	0,1817055	-0,472818	0,2444301	0,531

Tabelle 16: P-Werte für die multivariate Überlebensanalyse des Patientenkollektivs ≤ 75 Jahre

Quelle	Log- Wertigkeit		P-Wert
Anzahl der Therapielinien	4,323		0,00005
Tumorlokalisation	2,151		0,00706
Komorbidität	1,130		0,07411
K-ras	0,275		0,53145
Anzahl eingesetzter Medikamente	0,106		0,78421
Anzahl betroffener Organe	0,046		0,89975
Dosisdichte	0,023		0,94885

Das Kollektiv der Patienten über 75 Jahre ist mit 18 Patienten zu klein für die Durchführung einer multivariaten Analyse.

4 Diskussion

4.1 Überlebensdauer älterer Patienten

Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen, dass das Alter keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom hatte.

Nach Diagnose der palliativen Situation überlebten die Patienten im Median 704 Tage, das sind knapp 23,5 Monate.

703,5 Tage überlebten die Patienten über 75 Jahre. 704 Tage überlebten die Patienten ≤ 75 Jahre.

Unser Patientenkollektiv stellt ein Mischkollektiv dar. Das bedeutet die Patienten wurden nach unterschiedlichen Therapieprotokollen behandelt und erhielten verschiedene Chemotherapeutika mit unterschiedlicher Wirksamkeit. Der Vergleich mit Studien, welche sich mit der Wirksamkeit spezieller Therapieprotokolle beschäftigt ist aus diesem Grund begrenzt.

Einschränkend ist außerdem festzuhalten, dass kein allgemeinverbindlicher Konsens zum Begriff „älterer Patient“ besteht. Die Altersgrenze unserer Arbeit mit 75 Jahren wurde bereits in einigen anderen Publikationen gewählt [15-18] und liegt zwischen anders gewählten Grenzen von 65 [19-22], 70 [23-29], oder 80 Jahren [30-32]. Aufgrund der unterschiedlichen Altersgrenzen können die einzelnen Studien nur bedingt miteinander verglichen werden. Zusätzlich ist häufig nicht nachzuvollziehen in wie weit ältere, gebrechliche Patienten von vorneherein bei vielen Studien ausgeschlossen wurden.

Folprecht et al. spricht von Überlebenszeiten von 11,3 Monaten unter 70 Jahren und von 10,8 Monaten bei einem Alter über 70 Jahre [33]. Jackson et al. spricht von 19 versus 21,2 Monaten [26].

Die Studien von Figer et al. wählte ebenfalls die Altersgrenze von 75 Jahren zur Unterscheidung der Lebenszeit von älteren und alten Patienten. Wie in unserer Arbeit bestand kein Einfluss des Alters auf die Überlebenszeit [16]. In den Studien von Folprecht et al. und Chau et al. zeigten Patienten über und unter 70 Jahren dieselbe Überlebensdauer [23, 28, 33]. Auch in der Arbeit von Simmonds et al. hatte das Alter keinen Einfluss auf die Überlebenszeit [9].

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Erkenntnisse wie von Popescu oder Kotake et al., demnach zeigten ältere Patienten (bei Propescu >70 Jahre, bei Kotake >80 Jahre) eine kürzere mediane Gesamtüberlebenszeit [27, 34].

Doch auch Popescu et al. beschreibt nur einen geringen Überlebensvorteil der jüngeren gegenüber den älteren Patienten. Dieser zeigte sich jedoch als signifikant. Ein Unterschied im rezidivfreien Überleben zwischen den Altersgruppen bestand bei Popescu et al. allerdings nicht.

Unabhängig vom Alter ist der Allgemeinzustand des Patienten entscheidend für die Wahl der Therapie. Aus diesem Grund wird vor Therapiebeginn eine umfassende Beurteilung des Allgemeinzustandes des Patienten empfohlen. Beispielsweise kann eine Klassifizierung nach Karnowsky oder die Bestimmung des Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) erfolgen. Beide Indizes sind hilfreich, die Toleranzfähigkeit der Patienten gegenüber einer Chemotherapie einzuschätzen.

In unserer Arbeit wurden weder der Karnowsky-Index noch der ECOG erfasst, da diese retrospektiv nicht mit ausreichender Sicherheit aus den Unterlagen erhebbbar sind.

Bei alten Patienten kommen außerdem altersassoziierte Einschränkungen wie z.B. der hepatischen und renalen Funktion hinzu. Diese treten nicht bedingt durch den Allgemeinzustand auf, sondern sind ein zusätzlicher „Altersfaktor“. Dieser „Altersfaktor“ wird vom ECOG oder Karnowsky bestimmten Allgemeinzustand nicht erfasst und ist außerdem wenig definiert.

Hilfreich zur Aufnahme dieses „Altersfaktors“ könnte ein systematisches geriatrisches Assessment sein. Dieses wird allerdings nur selten durchgeführt.

4.2 Renale und kardiale Komorbiditäten bei älteren Patienten

Ältere Patienten litten in unserer Arbeit häufiger unter Komorbiditäten (Häufigkeit 77%) als jüngere Patienten (Häufigkeit 53%).

Signifikant häufig litten die älteren Patienten dabei unter Herz-Kreislauf- und Nierenerkrankungen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen De Marco et al. mit 60% Komorbiditäten bei Patienten >70 Jahre und 35% Komorbiditäten bei Patienten <70 Jahre. Dominierend

waren dort ebenfalls kardiovaskuläre Erkrankungen sowie zuvor diagnostizierte Tumorerkrankungen.

Darüber hinaus konnte bei De Marco et al. ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von Komorbiditäten und der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms festgestellt werden. Demnach litten Patienten mit Tumor im rechten Hemikolon häufiger unter Komorbiditäten als Patienten mit Tumor im linken Hemikolon [25]. Dieser Zusammenhang bestand in unserem Kollektiv nicht.

Bestehende Komorbiditäten hatten außerdem keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten, obwohl ein erhöhtes Toxizitätsrisiko der Chemotherapie für Erkrankte mit Komorbiditäten zu erwarten gewesen wäre.

4.3 Die palliative Chemotherapie bei älteren Patienten

Sowohl die älteren als auch die jüngeren Patienten erhielten dieselbe mediane Anzahl an Therapielinien (drei Therapielinien) und in beiden Gruppen wurde dieselbe mediane Anzahl an Chemotherapeutika eingesetzt (vier eingesetzte Chemotherapeutika).

Die Anzahl von mehr als vier eingesetzten Medikamenten, sowie mehr als drei Therapielinien standen signifikant im Zusammenhang mit einem längeren Überleben der Patienten.

Die Zahl an Therapielinien >3 erwies sich in der multivariaten Analyse sogar als unabhängiger Prädiktor für eine längere Überlebenszeit.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Grothey et al. die eine positive Korrelation zwischen der Anzahl eingesetzter unterschiedlicher Chemotherapeutika und dem Gesamtüberleben zeigen konnten [35].

Es bleibt hier kritisch zu hinterfragen:

Ob die Patienten aufgrund der höheren Anzahl an Therapielinien länger überlebten und mehr Medikamente erhielten, oder ob durch die längere Überlebenszeit der Patienten diese überhaupt erst für mehr Therapielinien und eine größere Anzahl an eingesetzten Chemotherapeutika zur Verfügung standen und die längere Überlebenszeit daher mehr von einem besseren Gesundheitszustand der Patienten vor Beginn der palliativen Chemotherapie herrührt.

Andere Publikationen sehen die Effektivität einer palliativen Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom nicht im Einsatz möglichst aller in Frage kommender

Chemotherapeutika, sondern in der Durchführung einer maximal effektiven Erstlinientherapie [36].

Durch eine aggressive Erstlinientherapie steige die Chance für eine chirurgische Resektion von Metastasen und damit die Überlebenszeit der Patienten [37].

Knapp 95% der jüngeren und der älteren Patienten erhielten im Laufe ihrer Chemotherapie 5-Fluoruracil (5-FU) verabreicht.

Etwa 85% der jüngeren und nur 61% der älteren erhielten Oxaliplatin.

Damit erfolgte die Medikation mit Oxaliplatin signifikant selten bei Patienten >75 Jahre. Dies lässt sich möglicherweise auf die Erfahrungen früherer Studien zurückführen, welche ein erhöhtes Risiko für Neutropenien, sowie Thrombozytopenien für den Einsatz von Oxaliplatin bei älteren Patienten feststellten [29, 38].

Knapp 80% der unter 75-Jährigen und 67% der älteren Patienten erhielten Irinotecan. Jeweils 72 % erhielten Bevacizumab, 29% der jüngeren und 11% der älteren Patienten bekamen Cetuximab verabreicht.

Knapp 8% der älteren und 11% der jüngeren Patienten erhielten Aflibercept, etwa 1 % der jüngeren und keiner der älteren Patienten erhielt Panitumumab.

In einzelnen Fällen wurden in beiden Alterskollektiven Mitomycin C, Gemcitabin, Erlotinib und Regorafenib verabreicht.

Dies verdeutlicht einerseits die mittlerweile große Auswahl an wirksamen Chemotherapeutika sowie auch die Hauptrolle von 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan als Basis der Chemotherapie bei kolorektalem Karzinom [14].

Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass bis auf den Einsatz von Oxaliplatin, eine vergleichbare Medikation bei den Patienten >75 Jahre und den Patienten ≤ 75 Jahren erfolgte.

Das bedeutet ältere Patienten können in ähnlicher Weise von den zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika profitieren wie jüngere Patienten.

4.4 Der Einfluss von Therapiepausen

Bezüglich der Dauer und Häufigkeit von Therapiepausen bestand in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied zwischen den beiden Alterskollektiven.

37% der jüngeren und 29% der älteren Patienten hatten eine Therapiepause. Diese betrug im Median 92 bzw. 83 Tage.

In der Regel ist das Ziel einer Therapiepause eine geringere Toxizität der Chemotherapie bei besserer Patientencompliance [16, 39].

Die Gründe für den Einsatz von Therapiepausen in unserem Kollektiv waren nicht signifikant verschieden für die beiden Alterskohorten.

Der häufigste Grund für eine Therapiepause war die Remission der Erkrankung (57,14%), gefolgt von der Therapiepause auf Wunsch des Patienten (26,19%) und der Toxizität-bedingten Behandlungspause (9,52%).

Die Durchführung von Therapiepausen hatte bei uns keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebensdauer.

Zu den selben Erkenntnissen kamen auch andere Studien [16, 39-41].

Damit lässt unsere Arbeit auf einen positiven Nutzen von individuell abgestimmten Therapiepausen schließen, ohne die Gefahr eine Verkürzung der Überlebenszeit.

Die Arbeit von Artru et al. empfiehlt Therapiepausen erst nach vier bis sechs Monaten und auch nur für die Patienten, welche besonders gut auf die Chemotherapie ansprechen [42].

Die Arbeit von Adams et al. beschreibt einen geringen Nachteil für das Pausieren nach dreimonatiger Kombinationstherapie im Vergleich zur kontinuierlichen Therapie [43].

Bei Yalcin et al. standen Behandlungspausen in Verbindung mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben, da durch das Pausieren die Krankheit weiter voranschreiten konnte [44].

Die Studie vom Simkens et al. empfiehlt anstelle einer Pause eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Capecitabin bis zu einem Tumorprogress [45].

4.5 Der Einfluss dosislimitierender Therapietoxizität

Dosislimitierende Toxizitäten traten in unserem Kollektiv in ihrer Art und Häufigkeit in beiden Altersgruppen vergleichbar auf.

Damit korrelieren unsere Ergebnisse gut mit den Ergebnissen anderer Publikationen, wonach ältere Patienten kein höheres Risiko für therapiebedingte Toxizitäten hatten [21, 27, 28, 33, 38].

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Balducci et al., dort wird eine höhere Toxizität der Chemotherapie für ältere Erkrankte beschrieben [15].

Eine Dosisreduktion aufgrund von Toxizitäten erhielten in unsrem Kollektiv sowohl alte als auch jüngere Patienten nur in seltenen Fällen (weniger als 10% des Gesamtkollektivs).

Nach Shayne et al. erhielten ältere Patienten vorsorglich eine geringere Dosis des Chemotherapeutikums um die Nebenwirkungen der Chemotherapie zu reduzieren [46].

Dies beschreibt die zurückhaltende Therapie älterer Patienten mit kolorektalem Karzinom. Die Gründe dafür sind vielfältig:

Im Alter nimmt die Prävalenz an Komorbiditäten zu. Organfunktionen und Stoffwechsellistung werden schwächer. Es kommt zu Veränderungen der Proteinbindung und der Medikamentenausscheidung [14, 15, 47, 48].

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass bei älteren Patienten >75 Jahre die Therapie weder früher beendet, häufiger pausiert, noch ein weniger intensives Therapieschema als bei den Jüngeren verfolgt wurde mit der einzigen Einschränkung für die signifikant seltenere Gabe von Oxaliplatin bei älteren Patienten.

Dabei traten Toxizitäten in ihrer Art und Häufigkeit unabhängig vom Alter auf.

Damit bestätigen wir andere Arbeiten mit der Erkenntnis, dass ältere Patienten ebenso wie jüngere Patienten von einer intensiven palliativen Chemotherapie profitieren können [23, 49].

4.6 Prognostisch relevante Faktoren für die Überlebenszeit

Prognostisch relevante Faktoren für die Überlebenszeit waren in unserer Arbeit die Anzahl an Therapielinien und die Lokalisation des Primärtumors.

Sowohl die jüngeren als auch die älteren Patienten mit betroffenem linken Hemikolon überlebten im Median fast doppelt so lange wie Patienten mit Karzinom rechtsseitig. Ergebnisse anderer Arbeiten wie von Holch et al. bestätigen den Überlebensvorteil für Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom im linken Hemikolon im Vergleich zum rechten Hemikolon [50-56].

Man vermutet, dass zahlreiche genetische Differenzen zwischen linkem und rechtem Hemikolon zu Tumoren mit stark verschiedener Karzinogenese und unterschiedlichem biologischem Verhalten führen. Dies wird wiederum auf eine abweichende embryonale

Entwicklung zurückgeführt. Das linke Hemikolon entstammt embryonal aus dem Mitteldarm, das rechte Hemikolon aus dem Hinterdarm. [57-61].

Einen altersabhängigen Unterschied der Lokalisation des kolorektalen Karzinoms bestand in unserer Arbeit nicht, anders als in Publikationen von Kotake oder Siegel et al. Dort litten ältere Patienten ≥ 80 Jahre deutlich häufiger unter Tumoren des rechten Hemikolons [34, 62].

4.7 Prognostisch nicht relevante Faktoren für die Überlebenszeit

Unsere Arbeit zeigt, wie oben bereits beschrieben, dass das Alter kein prognosebestimmender Faktor ist.

Der K-ras-Status hatte ebenso keinen Einfluss auf die Überlebensdauer der Patienten. Bisherige Studien gehen in der Mehrheit von einer schlechteren Prognose für Patienten mit kolorektalem Karzinom mit Mutation im für K-ras-kodierenden Protein aus. Der Grund dafür wird in der schlechteren Ansprechrate des Mutations-Tumors auf Oxaliplatin- und 5-FU-haltige Chemotherapie vermutet [63, 64].

Keinen Zusammenhang zwischen einer K-ras-Mutation und der Überlebenszeit fanden Publikationen wie von Bouzourene et al. [65].

Unser Ergebnis ist mit der geringen Anzahl an typisierten Patienten nur eingeschränkt aussagekräftig.

Auch die Anzahl und die Lokalisation von Metastasierungen hatte keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten.

Wider Erwarten standen in unserem Kollektiv bestehende Komorbiditäten in keinem Zusammenhang mit einem kürzeren Überleben nach Diagnose der palliativen Situation.

Des Weiteren hatte die Reduktion der Chemotherapiedosis keinen Einfluss auf die Prognose der Patienten.

Zum selben Ergebnis kamen Munker et al.. Diese vermuten, dass sich bei moderater Dosisreduktion die Dauer der Behandlung verlängert und die effektive Gesamtdosis letztendlich dieselbe ist und damit auch zu ähnlichen Überlebenszeiten führt [66].

4.8 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse unserer Arbeit verdeutlichen, dass Alter kein prognosebestimmender Faktor bei metastasiertem kolorektalen Karzinom ist.

Ältere Patienten können in gleicher Weise von einer zielgerichteten, palliativen Chemotherapie profitieren wie jüngere.

Weder in der univariaten, noch in der multivariaten statistischen Analyse hatte das Alter einen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit nach Diagnose der palliativen Situation.

Demzufolge darf ein hohes Alter kein Ausschlusskriterium für ein intensives Therapieschema sein.

Gleichzeitig sollte das gesamte Spektrum an wirksamen Chemotherapeutika, auch innovative neue Substanzen, bei älteren Patienten zum Einsatz kommen.

Vermehrte klinische Studien für ältere Patienten mit kolorektalem Karzinom im metastasierten Stadium ohne Ausschluss der älteren gebrechlichen Patienten sind wünschenswert.

Nur so kann die zukünftig wachsende alte Generation an Patienten von neuen Erfahrungen und Erkenntnissen profitieren

5 Zusammenfassung

Fragestellung:

Ältere Patienten (>75 Jahre) mit kolorektalem Karzinom sind in Studien unterrepräsentiert [5-10]. Außerhalb von Studienbedingungen erhalten sie häufig ein weniger aggressives Therapieschema und seltener innovative neue Chemotherapeutika als jüngere Patienten.

Unsere Arbeit soll die Versorgungswirklichkeit für Patienten mit kolorektalem Karzinom im metastasierenden Stadium an einem kommunalen Großkrankenhaus analysieren.

Methodik:

Ausgewertet wurden die Daten von 97 Patienten, die in den Jahren 2004-2016 wegen eines metastasierten kolorektalen Karzinoms palliativ behandelt wurden. Die Hauptstratifizierung erfolgte anhand des Alters bei Therapiebeginn (\leq / >75 Jahre). Erfasst wurden demographische Daten, Tumorlast und -lokalisierung, Komorbiditäten, eingesetzte Medikamente, Dosisdichte, Therapietoxizität und -dauer, Therapiepausen sowie die Überlebenszeit für beide Alterskohorten. Mithilfe der Cox-Regressionsanalyse wurden unabhängige Prädiktoren für eine längere Überlebenszeit ermittelt.

Ergebnisse:

Das Alter hatte keinen Einfluss auf die Überlebenszeit der Patienten.

Die älteren Patienten litten signifikant häufiger unter renalen und kardialen Komorbiditäten (p-Wert jeweils 0,03).

Für älteren Patienten >75 Jahre erfolgte keine frühere Therapiebeendigung, es wurde kein weniger intensives Therapieschema verfolgt und die Therapie wurde auch nicht häufiger pausiert oder aufgrund von Therapietoxizitäten dosislimitiert.

Einzig Oxaliplatin als Chemotherapeutikum wurde signifikant seltener bei älteren als bei jüngeren Patienten eingesetzt (p-Wert = 0,02).

Weiter zeigten ältere Patienten signifikant seltener Tumorregress im Laufe der Therapie ($p < 0,001$). Relevant für eine positive Prognose der Patienten ist die Lokalisation des Primärtumors im linken Hemikolon ($p = 0,003$) und die Gabe von mehr als drei Therapielinien ($p = 0,00001$).

Schlussfolgerung:

Das Alter der Patienten ist kein prognosebestimmender Faktor.

Auch älteren Patienten können von einem intensiven Therapieschema unter Einbeziehung neuer, innovativer Substanzen profitieren.

6 Literaturverzeichnis

1. *Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe.* Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017. Ruksaldruck Berlin.
2. Mueller-Koch, Y., et al., *Hereditary non-polyposis colorectal cancer: clinical and molecular evidence for a new entity of hereditary colorectal cancer.* Gut, 2005. **54**(12): p. 1733-40.
3. Feliu, J., et al., *Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly: Whom to treat and what to use.* Cancer Treat Rev, 2009. **35**(3): p. 246-54.
4. Itatani, Y., K. Kawada, and Y. Sakai, *Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer.* Biomed Res Int, 2018. **2018**: p. 2176056.
5. Lewis, J.H., et al., *Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials.* J Clin Oncol, 2003. **21**(7): p. 1383-9.
6. Hutchins, L.F., et al., *Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials.* N Engl J Med, 1999. **341**(27): p. 2061-7.
7. Yee, K.W., et al., *Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier?* J Clin Oncol, 2003. **21**(8): p. 1618-23.
8. Zulman, D.M., et al., *Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials.* J Gen Intern Med, 2011. **26**(7): p. 783-90.
9. Simmonds, P.C., *Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis.* Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ, 2000. **321**(7260): p. 531-5.
10. Talarico, L., G. Chen, and R. Pazdur, *Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration.* J Clin Oncol, 2004. **22**(22): p. 4626-31.
11. Venook, A., *Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer.* Oncologist, 2005. **10**(4): p. 250-61.
12. Folprecht, G., *[Current medicinal treatment of metastasized colorectal carcinoma].* Chirurg, 2010. **81**(6): p. 507-15.
13. *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF.*
14. Kurniali, P.C., B. Hrinchenko, and A. Al-Janadi, *Management of locally advanced and metastatic colon cancer in elderly patients.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(8): p. 1910-22.
15. Balducci, L. and M.B. Corcoran, *Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient.* Hematol Oncol Clin North Am, 2000. **14**(1): p. 193-212, x-xi.
16. Figer, A., et al., *FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study.* Cancer, 2007. **110**(12): p. 2666-71.
17. Aparicio, T., et al., *Geriatric analysis from PRODIGE 20 randomized phase II trial evaluating bevacizumab + chemotherapy versus chemotherapy alone in older patients with untreated metastatic colorectal cancer.* Eur J Cancer, 2018. **97**: p. 16-24.
18. Cunningham, D., et al., *Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2013. **14**(11): p. 1077-1085.

19. Hurwitz, H.I., et al., *Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials*. *Oncologist*, 2013. **18**(9): p. 1004-12.
20. Rothenberg, M.L., et al., *A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal carcinoma*. *Cancer*, 1999. **85**(4): p. 786-95.
21. Lichtman, S.M., et al., *International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(14): p. 1832-43.
22. Jehn, C.F., et al., *Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer*. *Br J Cancer*, 2012. **106**(2): p. 274-8.
23. Folprecht, G., et al., *Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials*. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(9): p. 1443-51.
24. Fuchs, C.S., et al., *Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(5): p. 807-14.
25. De Marco, M.F., et al., *Comorbidity and colorectal cancer according to subsite and stage: a population-based study*. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(1): p. 95-9.
26. Jackson, N.A., et al., *Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study*. *Cancer*, 2009. **115**(12): p. 2617-29.
27. Popescu, R.A., et al., *Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(8): p. 2412-8.
28. Chau, I., et al., *Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy*. *Br J Cancer*, 2004. **91**(8): p. 1453-8.
29. Goldberg, R.M., et al., *Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(25): p. 4085-91.
30. Seymour, M.T., et al., *Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial*. *Lancet*, 2011. **377**(9779): p. 1749-59.
31. Damhuis, R.A., J.C. Wereldsma, and T. Wiggers, *The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 6457 patients with colorectal cancer*. *Int J Colorectal Dis*, 1996. **11**(1): p. 45-8.
32. Jung, Y.H., et al., *Clinical characteristics and treatment propensity in elderly patients aged over 80 years with colorectal cancer*. *Korean J Intern Med*, 2017.
33. Folprecht, G., et al., *Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials*. *Ann Oncol*, 2004. **15**(9): p. 1330-8.
34. Kotake, K., et al., *Tumour characteristics, treatment patterns and survival of patients aged 80 years or older with colorectal cancer*. *Colorectal Dis*, 2015. **17**(3): p. 205-15.
35. Grothey, A., et al., *Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(7): p. 1209-14.

36. Buyse, M., et al., *Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis*. *Meta-Analysis Group in Cancer*. *Lancet*, 2000. **356**(9227): p. 373-8.
37. Folprecht, G., et al., *Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(8): p. 1311-9.
38. de Gramont, A., et al., *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(16): p. 2938-47.
39. Maughan, T.S., et al., *Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial*. *Lancet*, 2003. **361**(9356): p. 457-64.
40. Labianca, R., et al., *Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial*. *Ann Oncol*, 2011. **22**(5): p. 1236-42.
41. Tournigand, C., et al., *OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(3): p. 394-400.
42. Artru, P., et al., *[Metastatic colorectal cancer: To stop or not to stop?]*. *Bull Cancer*, 2018. **105**(4): p. 408-414.
43. Adams, R.A., et al., *Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(7): p. 642-53.
44. Yalcin, S., et al., *Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial*. *Oncology*, 2013. **85**(6): p. 328-35.
45. Simkens, L.H., et al., *Maintenance treatment in metastatic colorectal cancer*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(16): p. e582-3.
46. Shayne, M., et al., *Dose intensity and hematologic toxicity in older cancer patients receiving systemic chemotherapy*. *Cancer*, 2007. **110**(7): p. 1611-20.
47. Foster, J.A., et al., *How does older age influence oncologists' cancer management?* *Oncologist*, 2010. **15**(6): p. 584-92.
48. Carreca, I., L. Balducci, and M. Extermann, *Cancer in the older person*. *Cancer Treat Rev*, 2005. **31**(5): p. 380-402.
49. Kim, J.H., *Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly*. *World J Gastroenterol*, 2015. **21**(17): p. 5158-66.
50. Holch, J.W., et al., *The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials*. *Eur J Cancer*, 2017. **70**: p. 87-98.
51. Loupakis, F., et al., *Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2015. **107**(3).
52. Nitsche, U., et al., *Right Sided Colon Cancer as a Distinct Histopathological Subtype with Reduced Prognosis*. *Dig Surg*, 2016. **33**(2): p. 157-63.
53. Sinicrope, F.A., et al., *Analysis of Molecular Markers by Anatomic Tumor Site in Stage III Colon Carcinomas from Adjuvant Chemotherapy Trial NCCTG N0147 (Alliance)*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(23): p. 5294-304.
54. Wong, H.L., et al., *Impact of Primary Tumor Site on Bevacizumab Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer*. *Clin Colorectal Cancer*, 2016. **15**(2): p. e9-e15.

55. Boeckx, N., et al., *Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies*. *Ann Oncol*, 2017. **28**(8): p. 1862-1868.
56. Tejpar, S., et al., *Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials*. *JAMA Oncol*, 2016.
57. Nawa, T., et al., *Differences between right- and left-sided colon cancer in patient characteristics, cancer morphology and histology*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. **23**(3): p. 418-23.
58. Benedix, F., et al., *Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival*. *Dis Colon Rectum*, 2010. **53**(1): p. 57-64.
59. Papagiorgis, P., et al., *The impact of tumor location on the histopathologic expression of colorectal cancer*. *J BUON*, 2006. **11**(3): p. 317-21.
60. Gervaz, P., et al., *Dukes B colorectal cancer: distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location*. *Dis Colon Rectum*, 2001. **44**(3): p. 364-72; discussion 372-3.
61. Lee, G.H., et al., *Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review*. *Eur J Surg Oncol*, 2015. **41**(3): p. 300-8.
62. Siegel, R.L., et al., *Colorectal cancer statistics, 2017*. *CA Cancer J Clin*, 2017. **67**(3): p. 177-193.
63. Cerottini, J.P., et al., *The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer*. *Am J Surg*, 1998. **175**(3): p. 198-202.
64. Samowitz, W.S., et al., *Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000. **9**(11): p. 1193-7.
65. Bouzourene, H., et al., *p53 and Ki-ras as prognostic factors for Dukes' stage B colorectal cancer*. *Eur J Cancer*, 2000. **36**(8): p. 1008-15.
66. Munker, S., et al., *Chemotherapy for metastatic colon cancer: No effect on survival when the dose is reduced due to side effects*. *BMC Cancer*, 2018. **18**(1): p. 455.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs.....	7
Abbildung 2: Komorbiditäten. Verteilung im Gesamtkollektiv.....	8
Abbildung 3: Kontingenzanalyse der möglichen Abhängigkeit von Komorbiditäten vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm.....	9
Abbildung 4: Kontingenzanalyse zur möglichen Abhängigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm	10
Abbildung 5: Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit von Nierenerkrankungen vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm.....	11
Abbildung 6: Metastasenlokalisation	13
Abbildung 7: Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit des Einsatzes von Oxaliplatin vom Patientenalter, veranschaulicht in einem Mosaikdiagramm.....	15
Abbildung 8: Chi ² -Anpassungstest zur Verteilung der Beendigungsgründe für Therapielinien.....	16
Abbildung 9: Kaplan-Meier- Kurve zur Therapiedauer in Tagen für das Gesamtkollektiv	18
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer des Gesamtkollektivs in Tagen	19
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen, abhängig vom Alter der Patienten	19
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen, abhängig von der Tumorlokalisation	20
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen für die Patienten ≤ 75 Jahre, abhängig von der Tumorlokalisation.....	21
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen für die Patienten >75 Jahre, abhängig von der Tumorlokalisation.....	21
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer des Gesamtkollektivs in Tagen, abhängig von der Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika	22
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen für die Patienten ≤ 75 Jahre, abhängig von der Anzahl eingesetzter Medikamente	22
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer der Patienten >75 Jahre, abhängig von der Anzahl eingesetzter Medikamente	23
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer des Gesamtkollektivs in Tagen, abhängig von der Anzahl an Therapielinien	23

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer der Patienten ≤ 75 Jahre, abhängig von der Anzahl an Therapielinien	24
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer der Patienten >75 Jahre, abhängig von der Anzahl an Therapielinien	25
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensdauer in Tagen, abhängig von der Dosisdichte.....	25

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Tumorlokalisierung und -differenzierung	8
Tabelle 2: Komorbiditäten.....	9
Tabelle 3: Tabelle zur Kontingenzanalyse der möglichen Abhängigkeit von Komorbiditäten vom Patientenalter.....	10
Tabelle 4: Tabelle zur Kontingenzanalyse zur möglichen Abhängigkeit von Herz- Kreislauf-Erkrankungen vom Patientenalter	11
Tabelle 5: Tabelle zur Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit von Nierenerkrankungen vom Patientenalter.....	12
Tabelle 6: Metastasenlokalisierung.....	13
Tabelle 7: Anzahl eingesetzter Chemotherapeutika und Therapielinien im Gesamtkollektiv	14
Tabelle 8: eingesetzte Chemotherapeutika	14
Tabelle 9: Tabelle zur Kontingenzanalyse zur Abhängigkeit des Einsatzes von Oxaliplatin vom Patientenalter	15
Tabelle 10: Grund für die Beendigung der Therapielinie	16
Tabelle 11: Grund für eine Therapiepause	17
Tabelle 12: Mediane Therapie- und Überlebensdauer	18
Tabelle 13: Multivariate Überlebensanalyse für das Gesamtkollektiv	26
Tabelle 14: P-Werte für die multivariate Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs .	27
Tabelle 15: Multivariate Überlebensanalyse für das Patientenkollektiv \leq 75 Jahre ..	27
Tabelle 16: P-Werte für die multivariate Überlebensanalyse des Patientenkollektivs \leq 75 Jahre	28

9 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Pneumologie des Katharinenhospitals (Klinikum Stuttgart) unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller durchgeführt.

Die Konzeption der retrospektiven Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller (Ärztlicher Direktor) und Herrn Dr. Wolfram Bohle (Leitender Oberarzt).

Die Studie umfasste 97 Patienten. Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv anhand der Patientendaten aus der Datenbank des Klinikums.

Nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen erfolgte die statistische Analyse durch mich. Sämtliche Abbildungen und Tabellen meiner Dissertation habe ich selbst angefertigt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

10 Veröffentlichungen

In folgender Publikation wurden Teile der Ergebnisse dieser Arbeit veröffentlicht:

Wolfram Bohle, Amelie Pachhofer & Wolfram G. Zoller (2019)

Efficacy of palliative chemotherapy in elder patients with colorectal cancer,

Zeitschrift für Gastroenterologie 2019; 57: p. 484-490

11 Danksagung

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Wolfram G. Zoller für die Bereitstellung dieses interessanten Dissertationsthemas und die Möglichkeit, die Dissertation in seiner Klinik anfertigen zu dürfen.

Herzlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. Wolfram Bohle für die engagierte, kompetente Betreuung meiner Doktorarbeit, sowie für die freundliche, stets motivierende Unterstützung.

Von ganzem Herzen dankbar bin ich meiner Familie, meinem Partner Max und meiner Freundin Annika, die mir nicht nur in der Zeit der Promotion, sondern in allen Lebenslagen zur Hilfe stehen.

